

<https://helda.helsinki.fi>

Evoluution säilyttämä uni

Merikanto, Ilona

2011

Merikanto , I , Partonen , T & Lahti , T 2011 , ' Evoluution säilyttämä uni ' , Duodecim ,
Vuosikerta. 127 , Nro 1 , Sivut 57-64 . <
<https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2011/1/duo99287?keyword=tuuli%20lahti> >

<http://hdl.handle.net/10138/311736>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Evoluution säilyttämä uni

Evoluutio on jatkuva ja ympäristölle herkkä tapahtumasarja, joka muuttaa populaatioiden geneettisiä ominaisuuksia kohti parempaa sopeutumista. Uni on hyvä esimerkki evolutiivisesti konservoituneesta toiminnosta: unta ilmenee koko eläinkunnassa, ja sen säätelyä koskevat samat lainalaisuudet eri lajeilla. Unen säätelyn samankaltaisuuden ansiosta eläinmalleja ja geenimutaatioita voidaan käyttää apuna paitsi perustutkimuksessa myös selvitettäessä uneen liittyvien sairauksien syntymekanismeja. Viimeaikaiset tutkimukset ovat tuottaneet uutta tietoa unen säätelystä, kuten kellogeenien toiminnasta ja synapsien unenaikaisesta plastisuudesta. Uuden tutkimustiedon valossa ymmärrämme unen tarvetta ja univajeen vaikutuksia yhä paremmin. Unen perusmekanismien tuntemus on myös edellytys sille, että uneen liittyviä sairauksia voidaan ehkäistä ja hoitaa.

Unella on keskeinen merkitys elion hyvinvoinnin ja toimintakyvyn kannalta. Unen puute häiritsee elintoimintoja, kuten hormonieritystä, immuunipuolustusta ja keskushermoston toimintaa monin tavoin (Motivala ja Irwin 2007, Cirelli ja Tononi 2008). Unella näyttää olevan erityisen tärkeä rooli muistijäljen syntymisessä. Unen aikana päivällä opittuja asioita painuu muistiin (Donlea ja Shaw 2009), siis samaan tapaan kuin valveilla ollessa mutta ilman johdonmukaista järkipäisyyttä (Kleitman 1964). Unen evolutiivinen rooli on nähtävissä siinä, että unen aikana elimistö korjaa soluvaurioita ja hermosolujen välisiä kytkentöjä etenkin muistin kannalta tärkeillä aivoalueilla ja toisaalta tarpeettomia synapsiheyksiä karsiutuu paitsi tilan säästämiseksi

mahdollisesti myös energiankulutuksen minimoimiseksi (Cirelli ja Tononi 2008, Donlea ja Shaw 2009, Gilestro ym. 2009). Valveilla oltaessa ilmentyy säätelytekijöitä, jotka osallistuvat aktiivisuudesta riippuvaisiin prosesseihin synapsien vahvistamisessa. Unen aikana puolestaan ilmentyy säätelytekijöitä, jotka vaikuttavat synapsien estoon (Cirelli ja Tononi 2008). Tutkimuksissa on havaittu oppimisen aikana aktiivisten hermoverkkojen aktivoituvan uudelleen unessa. Unen merkitystä oppimiselle tukee myös havainto siitä, että unen tarve näyttää lisääntyvän oppimistapahtuman jälkeen.

On mahdollista, että synapsien esto on vahvempaa niillä aivoalueilla, jotka ovat olleet valveessa aktiivisempia kuin muut (Donlea ja Shaw 2009, Gilestro ym. 2009). PET- ja EEG-tutkimukset ovat osoittaneet valvetilan aikana aktivoituvien aivoalueiden aktiivisuuden muuttuvan edelleen unen aikana muita aivoalueita enemmän. Unen aikana hitaiden delta-aaltojen aktiivisuus EEG:ssä on suurempi (Vyazovskiy ym. 2009) ja PET:ssä todetaan glukoosiaineenvaihdunnan vähenevän enemmän valveessa aktiivisemmilla otsalohkon ja päälakilohkon alueilla kuin primaarisilla aistinalueilla ja motorisilla alueilla (Cirelli ja Tononi 2008).

Unen evolutiivinen tausta eläintutkimusten mukaan

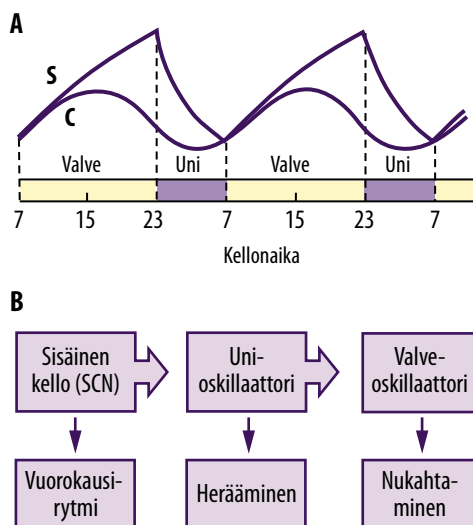
Unen ja vireystilan vaihtelua on luonnehdittu havainnoimalla käyttäytymisen ja reaktiivisuuden vaihtelua. Lääketieteellinen tutkimus ja unihäiriöiden selvittely alkoivat unenaikaisten ilmiöiden neurofysiologisilla rekisteröinneillä. Myöhemmin säätelyä on tutkittu aivojen välittäjäaineiden ja eri alueiden ja tumakkeiden ak-

tiivisuuden mittauksin. Uusin tutkimus kohdistuu geenien luentaan ja säätelyyn aivoissa. Tämä kehitys on tapahtumassa myös unilääketieteessä ja unen häiriöiden tutkimuksessa ja hoidossa.

Unta on tutkittu pääasiassa nisäkkäillä mutta 2000-luvulla myös muilla selkärangaisilla (linnut, matelijat, kalat) ja selkärangattomilla (banaanikärpänen, sukkulamato). Nykyään unitutkimuksessa hyödynnetään myös muuntogeenisiä eläimiä (Campbell ja Tobler 1984, Cirelli ja Tononi 2008, Kilduff ym. 2008). Unta ilmenee kaikilla tutkituilla lajeilla, ja tutkimusten perusteella nisäkkäiden ja selkärangattomien uni on samankaltaista: aivosähkökäyrässä ja geenien ilmentymisessä havaitaan samansuuntaisia muutoksia, ja reagointi ärsykkeisiin on unen aikana vähentynyt (Campbell ja Tobler 1984, Cirelli ja Tononi 2008, Gilestro ym. 2009). Vaikka nisäkkäät ja selkärangattomat ovat evolutiivisesti hyvin kaukaisia sukulaisia, unen säätelyä koskevat samat lainalaisuudet (Cirelli ja Tononi 2008, Seugnet ym. 2009).

Alexander Borbélyn (1982) kehittämä kahden prosessin teoria (KUVA 1A) esittää, kuinka homeostaattiset ja sirkadiaaniset tekijät säätelevät unen määrää ja ajoitusta. Teorian mukaan unen tarve kasvaa valveajan pidentyessä mutta alttiutuu nukahtaa ja herätä vaihtelee vuorokaudenajan mukaan. Toinen unen säätelyä käsittelevä teoria, Arthur Winfree'n kolmen oskillaattorin malli (KUVA 1B), on kattavampi. Mitä levänneempi yksilö on, sitä kauemmin on voimia valvoa, ja mitä kauemmin on valvottu, sitä suurempi unen tarve on. Sirkadiaaninen kello ohjaa myös homeostaattisia prosesseja ja säätelee muun muassa unen ja valveen ajoitumista. Tämä malli siis huomioi myös unen vaikutuksen valveeseen, ei pelkästään valveen vaikutuksen uneen (Kawato ym. 1982).

Vuorokausirytmien tahdistus on luonnossa selviytymisen kannalta tärkeää, sillä ympäristön olosuhteet, kuten valaistus, lämpötila, ravinnon saatavuus ja saaliiksi joutumisen riski, vaihtelevat vuorokaudenajan mukaan. Sirkadiaanisen kellon tarkoitus on antaa eliölle tietoa ympäristön olosuhteista, jotta se voisi tahdistaa toimintonsa näiden vihjeiden mu-



KUVA 1. Teoreettiset unimallit. **A)** Kahden prosessin malli, jossa homeostaattinen prosessi (S) säätelee nukahtamista ja sirkadiaaninen prosessi (C) vuorokausirytmeyttä. Nämä kaksi prosessia yhdessä synnyttävät vireystilan vaihtelun sekä uni-valverytmin. **B)** Kolmen oskillaattorin malli, jossa sisäinen keskuskello suprakiasmaattisessa tumakkeessa (SCN) ohjaa niin unta kuin valvetta. Nämä kolme oskillaattoria yhdessä synnyttävät biologiset rytmit.

kaisesti ja nopeuttaa näin sopeutumista (Lapovsky ym. 2008). Lajien ja yksilöiden välillä on kuitenkin selviä eroja vuorokaudessa nukahtamisen ajan pituudessa ja pisimmän unijakson ajoituksessa (Campbell ja Tobler 1984, Cirelli ja Tononi 2008). Nisäkkäistä voimme erottaa päiväeläimiä (kuten ihminen) ja yöeläimiä (kuten lepakko). Tämän lisäksi eräät lajit, kuten delfiini, kykenevät nukkumaan toisella aivopuoliskollaan toisen ollessa valveilla (Cirelli ja Tononi 2008).

Lajien väliset erot unen määrässä saattavat johtua muun muassa eroista aineenvaihdunnassa tai aivojen koosta suhteessa ruumiin kokoon (Campbell ja Tobler 1984). Vuorokauden unimäärän on havaittu korreloivan positiivisesti aineenvaihdunnan tason ja negatiivisesti aivojen koon kanssa. Unisyklin pituus sen sijaan korreloi positiivisesti aivojen koon ja negatiivisesti aineenvaihdunnan tason kanssa (Zepelin ja Rechtschaffen 1974). Lisäksi on tutkittu ympäristön merkitystä unentarpeen kannalta, kuten riskiä joutua saaliiksi tai loistautien ilmaantumisesta.

Eräitä ääripäitä unen pituuden suhteen edustavat lammas, joka nukkuu keskimäärin neljä tuntia, ja siili, joka nukkuu keskimäärin 17,5 tuntia vuorokaudessa (Preston ym. 2009). Saaliseläimet nukkuvat vähemmän kuin pedot, lehmä nukkuu vähemmän kuin ihminen ja mies vähemmän kuin nainen. Suurin osa ihmisistä tarvitsee keskimäärin 7–8 tunnin yöunet. Osa ihmisistä on kuitenkin luontaisesti lyhytunisia ja tarvitsee enintään kuuden tunnin unen, kun taas toiset ovat pitkäunisia ja tarvitsevat vähintään yhdeksän tunnin unen virkistyäkseen ja pysyäkseen virkeänä seuraavan päivän.

Riski tulla syödyksi ei vaikuta siihen, miten monessa pätkässä uni nukutaan. Yhteen putkeen nukkuvat kuluttavat unessa yhteen laskettuna vähemmän aikaa kuin pätkissä nukkuvat. Pitkä uniaika näyttäisi auttavan eläimiä tehostamaan vastustuskykyä ja torjumaan etenkin loisia (Preston ym. 2009).

Unen pituuden ohella myös vuorokausirytmien ajoitus vaihtelee yksilöllisesti. Vuorokausirytmien ajoituksen perusteella ihmisillä voidaan erottaa kolme erilaista muotoa eli kronotyyppiä: aamunvirkut, välimuotoiset ja illanvirkut. Suurin osa ihmisistä edustaa välimuotoista kronotyyppiä, joka on aktiivisimmillaan keskellä päivää. Vuonna 1981 suomalaisista 30 % oli aamunvirkkuja ja 10 % illanvirkkuja (Koskenvuori ym. 2007). Kronotyypin perusteella monet fysiologiset prosessit, kuten lämpötilan säätely, verenkiertoelimistön toiminta ja hormonieritys, vaihtelevat luontaisen vuorokausirytmien mukaisesti (Horne ja Östberg 1976). Yöunen kesto, ajoitus ja rakenne riippuvat myös sukupuolesta ja iästä. Vanhempien yöunen määrä vähenee ja unesta tulee katkonaisempaa (Duffy ym. 1999, van Cauter ym. 2008). Näistä eroista huolimatta kullakin yksilöllä sisäsyntyinen vuorokausirytmien jakso osoittaa hämmästyttävää tarkkuutta päivää toiseen.

Unen säätely

Useat aivojen rakenteet osallistuvat unen säätelyyn. Aivorungossa unen säätelyyn vaikuttavia rakenteita ovat serotonergiset rapheumak-

YDINASIAT

- ▶ Unta esiintyy kaikkialla eläinkunnassa, ja sen säätely on eri eläinlajeilla samanlaista.
- ▶ Unella on evoluutiossa konservoitunut merkitys muistin ja oppimisen kannalta.
- ▶ Unen aikana oleelliset synapsiyhteydet vahvistuvat ja tarpeettomat ehkäistyvät.
- ▶ Univaje ja muutokset unen säätelyssä altistavat monille yleisille sairauksille.

keet, noradrenerginen locus caeruleus ja ventraalisen keskiaivojen peitteen dopaminergiset tumakkeet (Porkka-Heiskanen ja Stenberg 2008). Väliaivojen pohjassa sijaitseva hypotalamus on keskeinen vaikuttaja unen homeostaattisten ja sirkadiaanisten mekanismien säätelyssä. Hypotalamuksen etuosan suprakiasmaattinen tumake (SCN) säätelee nisäkkäillä vuorokausirytmiiä. Se saa tietoa ympäristön valaistuksesta ja sitä kautta vuorokaudenajasta paitsi näköhermoa pitkin myös suoraan silmän verkkokalvolta melanopsiinia sisältävien solujen ja retinohypotalaamisen hermoratayhteyden välityksellä (Laposky ym. 2008, Seugnet ym. 2009).

SCN voi vaikuttaa uni-valverytmien ajoittumisen lisäksi univaiheiden säätelyyn. Epätahdistetun vuorokausirytmien on havaittu vaikuttavan eri tavoin eri univaiheisiin. Hidasalttous sopeutuu uuteen rytmiin, mutta vilkeuni seuraa ennemminkin luontaista vuorokausirytmiiä kuin poikkeavaa aktiivisuusleporytmiä. SCN:n toiminta pohjautuu kellogeeneihin ja hermostollisten välittäjäaineiden viestintään. Vuorokausirytmiiä sääteleviä kellogeenejä on kaikilla aivotumallisilla (Toh ym. 2001). Kellogeenien toiminta välittyy transkriptio-translaatiopalautesilmukoiden välityksellä (Knutson ym. 2009) (INTERNET-OHEISAINESTON KUVA 1).

Valvetta edistävien hermovälittäjäaineiden joukossa oreksiinisoluilla on merkittävä rooli. Oreksiinihermosolut hypotalamuksen



posteriorisella ja lateraalisella alueella edistävät valvetta aktivoiden monoaminergiset ja kolinergiset hermosolut hypothalamuksessa ja aivorungossa. Oreksiini viestittää myös muille unen säätelyyn liittyville aivoalueille, kuten raphetumakkeisiin ja locus caeruleukseen (Kilduff ym. 2008). Oreksiinihermosolujen ja oreksiinireseptorien tuhoaminen johtaa narcolepsiaan ihmisillä, koirilla ja hiirillä (Laposky ym. 2008). Oreksiinihermosolujen säätely tapahtuu ventrolateraalisen preoptisen alueen GABAergisten hermosolujen, limbisen järjestelmän, SCN:n ja aineenvaihdunnan (greliini, leptiini, glukooosi) kautta (Kilduff ym. 2008). Sen lisäksi leptiinihormoni vaikuttaa unen määrään ja rakenteeseen vähentäen vilkeunta ja lisäten ertounta (Laposky ym. 2008).

Unta edistäviin välittäjäaineisiin vuorostaan kuuluvat gamma-aminovoihappo (GABA), adenosini ja melatoniini. Melatoniini on uni-valverytmin säätelyyn osallistuva yöhormoni. Tieto ympäristön valaistusolosuhteiden muutoksesta välittyy näköhermoja pitkin SCN:ään ja sieltä edelleen käpyrauhasen, joka alkaa pimeässä tuottaa melatoniinia. Melatoniini edistää unta ehkäisten SCN-hermosolujen aktiivisuutta ja aktivoiden GABAergisen järjestelmän (Vakkuri ym. 1984, Srinivasan ym. 2009).

Uudet tutkimukset unen säätelyyn liittyvistä geeneistä

Monia oppimiseen ja muistiin vaikuttavia geenejä ja signaaleittejä on viime aikoina liitetty myös unen säätelyyn banaaniäpäsellä. Plastiisuuteen liittyvistä signaaleiteistä cAMP/PKA-signaaleikaskadin mutaatiot, jotka vähentävät cAMP-signaaleintia, lyhentävät unta. Sitä vastoin mutaatiot, jotka lisäävät cAMP-signaaleintia, pidentävät unta. Mutaatiot kaliumkanavageenissä (*Shaker*, *Sh*) sekä kanavan säätelyyn vaikuttavassa hyperkineettisessä alayksikössä (Hk) taas lyhentävät unta. Sh- ja Hk-mutanttikäpäsillä myös muisti on heikentynyt. Monien muistin lujittumiseen ja unen kestoon vaikuttavien geenien (TAULUKKO 1) aktiivisuus on tarpeen SCN:n hermosoluissa, jotta oppimista voisi seurata pitkäaikaisen

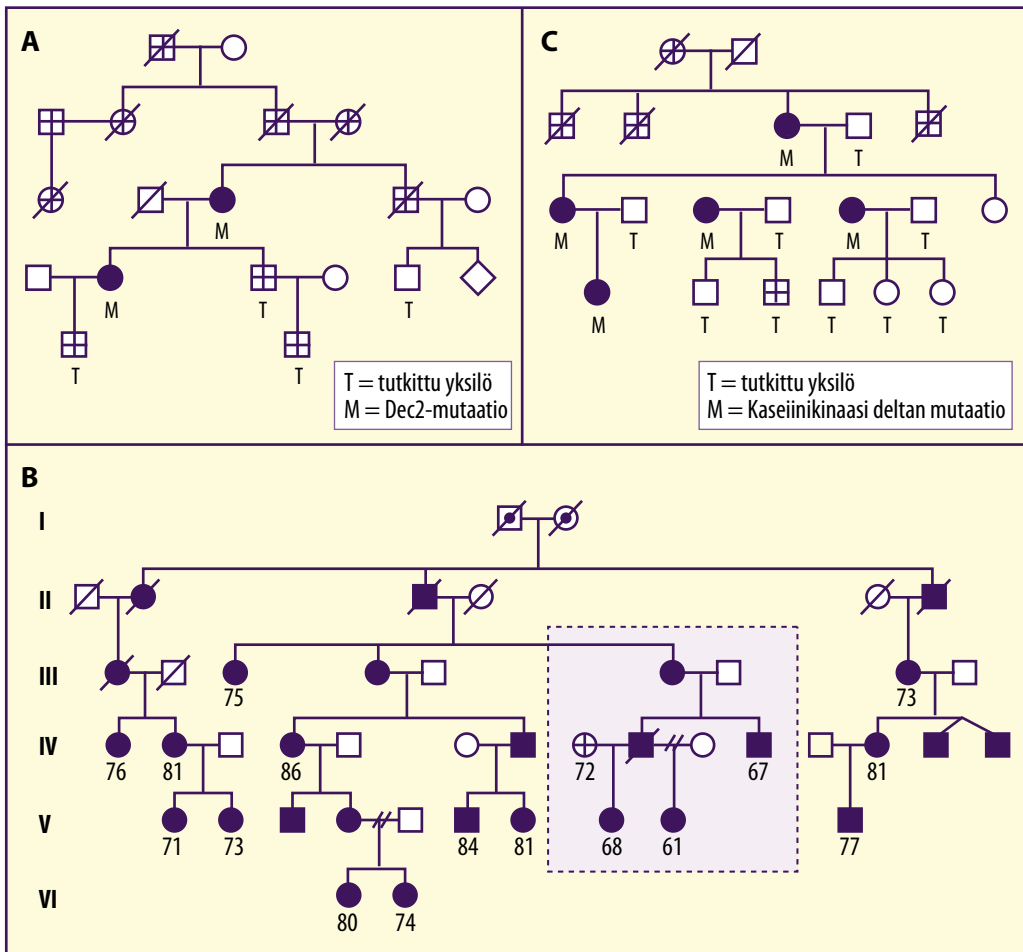
TAULUKKO 1. Unigeenit, joiden on tunnistettu vaikuttavan unen pituuteen tai univaiheen ajoittumiseen.

Lyhenne	Koko nimi	Toiminta
<i>Per</i>	<i>Period</i>	Vaikuttaa vuorokausirytmien säätelyyn
<i>Per2</i>	<i>Period 2</i>	Period-kellogeenin eräs muoto, jonka mutaatio aikaistaa rytmejä
<i>Rut</i>	<i>Rutabaga</i> (ihmisellä homologi adenylaattisyklaasi 1, ADCY1)	Vaikuttaa muistin vahvistumiseen ja unen kestoon
<i>Bs</i>	<i>Blistered</i>	Säätelytekijä, joka vaikuttaa muistin vahvistumiseen ja unen kestoon
<i>Srf</i>	<i>Serum response factor</i>	Blistered-säätelytekijän homologi nisäkkäillä; ehkäisee synaptista potentiaatiota
<i>Dec2</i>	<i>bHLH protein DEC2</i>	Vaikuttaa vuorokausirytmien säätelyyn ja unen kestoon
<i>Clock</i>	<i>Clock homolog (mouse)</i>	Vaikuttaa vuorokausirytmien säätelyyn, mutaatio viivyttää rytmejä

muistin muodostumiseen tarvittava unen piteneminen (Donlea ja Shaw 2009).

Kellogeeneistä on löydetty uusia mutaatioita, jotka auttavat tulkitsemaan näiden geenien toimintaa. Viimeaikaisessa tutkimuksessa ihmiseltä löydetty mutaatio *BHLHE41*-geenissä (*hDec2*) tuottaa ihmisellä (KUVA 2A), hiirellä ja banaaniäpäsellä lyhytunisen ilmiasun. Mutaatio näyttää muuttavan proliinin argiiniksi siinä kohdassa proteiinia, jossa proliini on konservoitunut nisäkkäillä. Sama mutaatio tuottaa kuitenkin myös banaaniäpäsillä vastaavan lyhytunisen ilmiasun, mikä todistaa, että unen säätely on konservoitunut evoluutiossa. Mutaatio vähentää etenkin ertounta. Kun *Dec2*-geeni vaimennetaan, unen kesto pitenee normaaliin verrattuna (He ym. 2009). Näin ollen *Dec2*-geeni vaikuttaa unen pituuteen. Myös mutaatio *Clock*-geenissä (circadian locomoter output cycles kaput) lyhentää unen kestoa hiirillä, ilmeisesti varsinkin vilkeunta (Laposky ym. 2008).

Per2-geenin mutaatiot kaseinikinaasi I:n (CKI) sitoutumiskohdassa muuntavat hiirellä



KUVA 2. Sukupuut. **A)** Dec2-mutaation sukupuuta. Lyhytunisuuden tuottava Dec2-mutaatio löydettiin perheestä, jossa kahdella henkilöllä oli uusi mutaatio. Sen seurauksena yöuni oli lyhentynyt noin kuuden tunnin mittaiseksi (He ym. 2009). Tutkimus osoittaa, ettei aineiston tarvitse olla iso (tuhansia ihmisiä), jotta voidaan tehdä merkittäviä uusia löytöjä sairauksien syntymekanismeista. Uutta mutaatiota on mahdollista tutkia edelleen eläinmallien avulla, kuten tässä tutkimuksessa hiirellä ja banaanikärpäsellä. **B)** FASPS-sukupuuta CK1ε-sitoutumiskohdan suhteen. Siinä on aikaistuneen unijakson oireyhtymätapauksia, joiden geneettistä alkuperää ei tutkimuksessa tunnistettu. Siksi on mahdollista, että on myös muita geenejä *Per2*:n lisäksi, jotka vaikuttavat oireyhtymän ilmiänsin muodostumiseen. Suurin osa Horne–Östbergin aamuisuus-iltaisuuskyselyyn vastanneista potilaista (tummennetut ympyrät ja neliöt) oli aamuvirkkuja (summapistemäärät merkien alla). Katko-

viivalla ympäröity sukuhaara esittää potilaita, joilla ilmiänsin ei johdu *Per2*-mutaatiosta, jossa seriini on vaihtunut glysiiniksi kaseiinikinaasi I ε:n (CK1ε) sitoutumiskohdassa (Toh ym. 2001). *Per2*:n proteiinituote fosforyloitu kaseiinikinaasin (CK1δ ja CK1ε) avulla. CK1δ:n on havaittu vaikuttavan merkittävämmän vuorokausirytmien pituuteen hiirellä kuin CK1ε:n (Etcheberry ym. 2010). **C)** FASPS-sukupuuta CK1δ-mutaation suhteen. Tummennetut yksilöt sukupuussa omaavat FASPS-ilmiänsin, joka johtuu mutaatiosta CK1δ:n DNA-jaksossa. Mutaatio muuntaa treoniinin alaniiniksi nisäkkäistä banaanikärpäseen asti konservoituneessa kohdassa CK1δ:n aminohappoketjua. Ristillä on merkitty tapaukset, joissa saattaa esiintyä FASPS-ilmiänsin, joka johtuu mutaatiosta, mutta geneettinen pohja ilmiänsinelle on epävarma. Tämä CK1δ-mutaatio tuottaa FASPS-ilmiänsin ihmisillä ja hiirillä, kun taas banaanikärpäksillä sama mutaatio on tuottanut pidentyneen vuorokausirytmien (Xu ym. 2005).

vuorokausirytmä joko lyhentäen tai pidentäen sitä. Mutaatiosta, jossa vuorokausirytmä on lyhentynyt, havaitaan *Per2*-geenin ilmen-

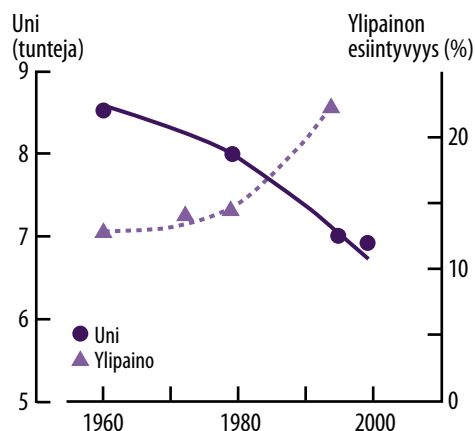
tymisen vähentyneen. Sen sijaan mutaatiosta, jossa vuorokausirytmä on pidentynyt, havaitaan *Per2*-kellogeenin ilmentymisen lisäänty-

neen (Xu ym. 2007). *Per2*-geenin mutaatio, joka lyhentää vuorokausirytmiiä, tuottaa myös ihmiselle aikaistuneen unijakson oireyhtymän (familial advanced sleep phase syndrome, FASPS), jossa uni-valverytmi on aikaistunut keskimäärin neljällä tunnilla (Toh ym. 2001, Xu ym. 2007). *Per*-geenin homologien mutaatiot tuottavat vastaavan ilmiön myös banaanikärpäsellä ja hiirellä (Toh ym. 2001). Kahdessa erillisessä tutkimuksessa (KUVA 2B JA 2C) havaittiin FASPS:n olevan seurausta PER2-proteiinin riittämättömästä fosforylaatiosta, joka johtui muutoksesta joko CKIδ- tai CKIε-sitoutumiskohdassa (Toh ym. 2001, Xu ym. 2005 ja 2007). PER2-proteiinin riittämättömän fosforylaatio heikentää proteiinin hajoamista ja nopeuttaa sen kerääntymistä tumaan. Tämä aikaistaa *Per2*-geenin ilmentymisen sykliä ja uni-valverytmiä.

Niukan unen tuottamat terveyshaitat

Unen säätelyn monimutkaisuuden vuoksi uni on herkkä häiriöille. Lennot eri aikavyöhykkeiden välillä, vuorotyö ja haittaavaksi koettu stressi altistavat univajeelle ja vuorokausirytmien häiriöille. Univajeen oireet ovat moninaiset: motorinen kömpelyys sekä heikentynyt muisti ja oppimiskyky ovat tyypillisiä univajeen oireita. Pitkään jatkuessaan univaje ja vuorokausirytmien häiriöt voivat altistaa monille terveysongelmille, kuten verenkiertoelimistön sairauksille (Zee ja Turek 2006, Novati ym. 2008, Knutson ym. 2009, Sheward ym. 2010) tai syöpätaudeille (Lee ym. 2010). Univaje myös huonontaa elimistön vastustuskykyä ja laskee mielialaa (Zee ja Turek 2006, Cirelli ja Tononi 2008, Seugnet ym. 2009).

Univaje ja luontaisesta poikkeava uni-valverytmi, joka ei ilmene oikeassa tahdissa vuorokauden ajasta riippuvien fysiologisten prosessien kanssa, altistavat ylipainolle ja diabetekselle (Laposky ym. 2008). Nisäkkäillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu leptiinihormonin pitoisuuden pienenevän ja greliinihormonin pitoisuuden kasvavan univajeen seurauksena. Greliini säätelee *Par-4*-geenin (homologi ihmisellä *PAWR*) ilmentymistä.



KUVA 3. Ylipaino ja unen pituus Yhdysvalloissa 1950-luvulta 2000-luvulle. Viidenkymmenen vuoden aikana ylipaino on yleistynyt samanaikaisesti, kun yöuni on keskimäärin lyhentynyt (van Cauter ym. 2008). Tämä viittaa siihen, että painon nousu ja lyhentynyt uni ovat toisiinsa sidoksissa: niukka uni lihoittaa.

Grelinipitoisuuden kasvaessa *Par-4*-geenin toiminta vaimenee (Hwang ym. 2009). Tämä johtaa rotilla masennuksen tapaiseen käyttäytymiseen (Park ym. 2005). Univaje pienentää energiankulutusta mutta lisää näläntunnetta, etenkin hiilihydraattinälkää (van Cauter ym. 2008, Laposky ym. 2008). Unen puute vaikuttaa myös kasvuhormonin ja kortisolin eritykseen ja edelleen sokeriaineenvaihdunnan säätelyyn (van Cauter ym. 2008). Muutokset sokeriaineenvaihduntaa säätelevien hormonien erityksessä voivat pitkällä aikavälillä johtaa lihomiseen (van Cauter ym. 2008, Laposky ym. 2008). Tutkijat ovatkin esittäneet, että ruokailu- ja liikuntatottumusten muutosten ohella yksi syy ylipainon yleistymiseen länsimaissa viimeisten 50 vuoden aikana on univajeen yleistyminen (KUVA 3). Suomessa yhteyttä ei kuitenkaan vielä ole yhtä selkeästi havaittavissa (Kronholm ym. 2008).

Masennuspotilaista useimmat kärsivät uni-häiriöistä, jotka johtavat usein masennukseen ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön sairausjaksoihin. Masennustilan aikana hidasaaltouni on vähentynyt ja vilkeuni pidentynyt ja univaiheiden ajoitus poikkeaa normaalista. Masentuneilla on myös usein vaikeuksia nukahtaa ja

ylläpitää unta (Srinivasan ym. 2009). Masentuneilla melatoniinipitoisuudet voivat myös olla pienempiä ja melatoniinin erityis varhais-
tunut (Beck-Friis ym. 1985, Wetterberg ym. 1992, Monteleone ja Maj 2008).

Univaje heikentää myös elimistön puolustusjärjestelmän toimintaa. Eläimillä pitkittyneen univajeen on todettu lisäävän haitallisten virus- ja bakteeritartuntojen määrää. Ihmisellä jo lyhytaikainen univaje näyttää heikentävän vastustuskykyä vähentäen luonnollisten tappajasolujen aktiivisuutta. Sytokiinit ovat immuunipuolustuksen signaalimolekyyliä, jotka edistävät tulehdusreaktioita. Univaje suurentaa sytokiiniin pitoisuuksia ja altistaa tulehdusreaktioille, jotka voivat olla yhteisenä nimittäjänä monien sairauksien taustalla (Motivala ja Irwin 2007, Tang ym. 2009).

Unilääkkeet (bentsodiatsepiinit), eräät masennuslääkkeet (suurin osa SSRI-lääkkeistä) ja monet muutkin lääkeaineet heikentävät usein unen laatua pinnallistaen unta (Leonard 1992, Zee ja Turek 2006), joten pitkäkestoisen unettomuuden ensisijaisen hoidon tulisi aina olla lääkkeetön (Unettomuuden hoito: Käypä hoito -suositus 2008). Lääkehoitoon tulee turvautua vain tilapäisesti tai vaikeissa tapauksissa. Unitutkimuksen tuottama uusi tieto auttaa ymmärtämään monien uneen liittyvien sairauksien syntymekanismeja, mikä on oleellista tehokkaampien hoitomenetelmien kehittämisessä.

Lopuksi

Unella näyttää olevan evoluutiossa hyvin samanlaisena säilynyt vaikutus hermovälitykseen eri eläinlajeilla. Unen aikana oleelliset synapsiyhteydet vahvistuvat ja tarpeettomat estyvät. Uudet havainnot oppimiseen ja muistiin sekä unen säätelyyn liittyvien geenien mutaatioista tukevat hypoteesia unen säätelyn konservoitumisesta evoluutiossa. Eri eläinlajit toimivat luotettavina malleina unen ja siihen liittyvien sairauksien tutkimuksessa. Näitä eläinmalleja voidaan hyödyntää tehokkaasti myös tilanteissa, joissa löydetty uusi geenimutaatio on peräisin pienestä aineistosta. Unilääketieteessä kellogeenien tutkimus on tuonut tietoa aikaistuneen ja viivästyneen univaiheen taustasta. Alustavaa tietoa on saatu myös univajeen, mielialan vaihteluiden ja elimistön stressireaktioiden osalta. Riittävän pitkä ja laadukas uni tulisi nähdä yhtä tärkeänä kansanterveystekijänä kuin terveellinen ruokavalio, säännöllinen liikunta ja aamuvalossa oleminen. ■

ILONA MERIKANTO, LUK

TIMO PARTONEN, LT, dosentti, ylilääkäri

TUULI LAHTI, FT, erikoistutkija

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, mielenterveys ja päihdepalvelut
PL 30, 00271 Helsinki

SIDONNAISUUDET

Timo Partonen: Toiminut yrityksen asiantuntijana (Leiras Finland, Servier Finland)

Ilona Merikanto ja Tuuli Lahti: Ei sidonnaisuuksia

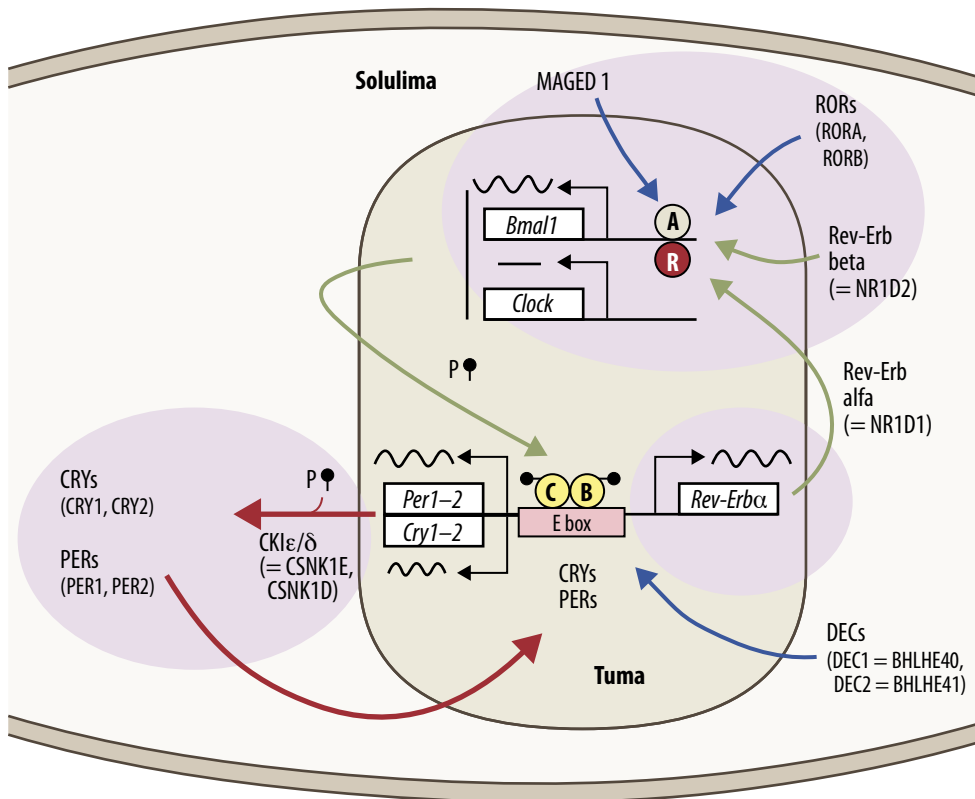
Summary

Evolution of sleep

Evolution is a continuous process that changes population genetics towards greater adaptation. Sleep is an example of a conservative trait that appears everywhere and is regulated similarly in the animal kingdom. Because of this similarity in sleep regulation different animal models and genetic modification can be used in basic research and in studies of sleep related diseases. Recent research has enlightened the function of the clock genes and the synaptic plasticity during sleep, so that we can better understand the need for sleep and the effects of sleep loss. This knowledge is needed in order to prevent and treat sleep related diseases.

KIRJALLISUUTTA

- Beck-Friis J, Kjellman BF, Aperia B, ym. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of low melatonin syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71:319–30.
- Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1: 195–204.
- Campbell SS, Tobler I. Animal sleep: a review of sleep duration across phylogeny. *Neurosci Biobehav Rev* 1984;8:269–300.
- van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 2008;9 Suppl 1: S23–8.
- Cirelli C, Tononi G. Is sleep essential? *PLoS Biol* 2008;6:e216.
- Davidson AJ, Sellix MT, Daniel J, Yamazaki S, Menaker M, Block GD. Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. *Curr Biol* 2006;16:R914–6.
- Donlea JM, Shaw PJ. Sleeping together using social interactions to understand the role of sleep in plasticity. *Adv Genet* 2009;68:57–81.
- Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, Czeisler CA. Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *J Invest Med* 1999;3:141–50.
- Etchegaray JP, Yu EA, Indic P, Dallmann R, Weaver DR. Casein kinase 1 delta (CK-1delta) regulates period length of the mouse suprachiasmatic circadian clock in vitro. *PLoS One* 2010;5:e10303.
- Gilestro GF, Tononi G, Cirelli C. Widespread changes in synaptic markers as a function of sleep and wakefulness in *Drosophila*. *Science* 2009;324:109–12.
- He Y, Jones CR, Fujiki N, ym. The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals. *Science* 2009;325:866–70.
- Horne JA, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97–110.
- Hwang S, Moon M, Kim S, Hwang L, Ahn KJ, Park S. Neuroprotective effect of ghrelin is associated with decreased expression of prostate apoptosis response-4. *Endocr J* 2009;56:609–17.
- Kawato M, Fujita K, Suzuki R, Winfree AT. A three-oscillator model of the human circadian system controlling the core temperature rhythm and the sleep-wake cycle. *J Theor Biol* 1982;98:369–92.
- Kilduff TS, Lein ES, de la Iglesia H, Sakurai T, Fu YH, Shaw P. New developments in sleep research: molecular genetics, gene expression, and systems neurobiology. *J Neurosci* 2008;28:11814–8.
- Kleitman N. The evolutionary theory of sleep and wakefulness. *Perspect Biol Med* 1964;7:169–78.
- Knutson KL, van Cauter E, Rathouz PJ, ym. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. *Arch Intern Med* 2009;169:1055–61.
- Koskenvuo M, Hublin C, Partinen M, Heikkilä K, Kaprio J. Heritability of diurnal type: a nationwide study of 8753 adult twin pairs. *J Sleep Res* 2007;16:156–62.
- Kronholm E, Partonen T, Laatikainen T, ym. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. *J Sleep Res* 2008;17:54–62.
- Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, Turek FW. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett* 2008;582:142–51.
- Lee S, Donehower LA, Herron AJ, Moore DD, Fu L. Disrupting circadian homeostasis of sympathetic signaling promotes tumor development in mice. *PLoS One* 2010;5:e10995.
- Leonard BE. Fundamentals of psychopharmacology. West Sussex, England: John Wiley & Sons 1992.
- Monteleone P, Maj M. The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:701–11.
- Motivala S, Irwin MR. Sleep and immunity: cytokine pathways linking sleep and health outcomes. *Curr Dir Psychol Sci* 2007;16:21–5.
- Novati A, Roman V, Cetin T, ym. Chronically restricted sleep leads to depression-like changes in neurotransmitter receptor sensitivity and neuroendocrine stress reactivity in rats. *Sleep* 2008;31:1579–85.
- Park SK, Nguyen MD, Fischer A, ym. Par-4 links dopamine signaling and depression. *Cell* 2005;122:275–87.
- Porkka-Heiskanen T, Stenberg D. Unenikemia. *Duodecim* 2008;124:246–53.
- Preston BT, Capellini I, McNamara P, Barton RA, Nunn CL. Parasite resistance and the adaptive significance of sleep. *BMC Evol Biol* 2009;9:7.
- Seugnet L, Suzuki Y, Thimman M, ym. Identifying sleep regulatory genes using a *Drosophila* model of insomnia. *J Neurosci* 2009;29:7148–57.
- Sheward WJ, Naylor E, Knowles-Barley S, ym. Circadian control of mouse heart rate and blood pressure by the suprachiasmatic nuclei: behavioral effects are more significant than direct outputs. *PLoS One* 2010;5:e9783.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, ym. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatoninergic system. *Psychiatry Res* 2009;165:201–14.
- Tang Y, Preuss F, Turek FW, Jakate S, Keshavarzian A. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis. *Sleep Med* 2009;10:597–603.
- Toh KL, Jones CR, He Y, ym. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 2001;291:1040–3.
- Unettomuuden hoito. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2008 [päivitetty 23.8.2008]. www.kaypahoito.fi.
- Vakkuri O, Leppäluoto J, Vuolteenaho O. Development and validation of a melatonin radioimmunoassay using radioiodinated melatonin as tracer. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;106:152–7.
- Wetterberg L, Aperia B, Gorelick DA, ym. Age, alcoholism and depression are associated with low levels of urinary melatonin. *J Psychiatry Neurosci* 1992;15:215–24.
- Vyazovskiy VV, Olcese U, Lazimy YM, ym. Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron* 2009;63:865–78.
- Xu Y, Padiath QS, Shapiro RE, ym. Functional consequences of a CK1delta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature* 2005;434:640–4.
- Xu Y, Toh KL, Jones CR, Shin JY, Fu YH, Ptacek LJ. Modeling of a human circadian mutation yields insights into clock regulation by PER2. *Cell* 2007;128:59–70.
- Zee PC, Turek FW. Sleep and health: everywhere and in both directions. *Arch Intern Med* 2006;166:1686–8.
- Zepelin H, Rechtschaffen A. Mammalian sleep, longevity and energy metabolism. *Brain Behav Evol* 1974;10:425–70.



INTERNET-OHEISAINEISTON KUVA. Keskeisten kellogeenien transkriptio-translaatiopalautesilmukka. Nisäkkäillä kellogeenit *Clock* ja *ARNTL* (*Bmal1*) koodaavat CLOCK- ja BMAL1-säätelytekijöitä, jotka edistävät muiden kellogeenien (*Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Cry2*) ilmentymistä. Näiden kellogeenien proteiinituotteiden sekä DEC1- ja DEC2-proteiinien kerääntyminen tumaan estää *Per*- ja *Cry*-geenien luentaa ja CLOCK-BMAL1-kompleksin aktiivisuutta. PER- ja CRY-proteiinien fosforylaatio kaseiinikinaasi I:n (CKI) eri muotojen vaikutuksesta hidastaa niiden siirtymistä tumaan ja siten vaikuttaa sisäisen kellon ajastukseen (Laposky ym. 2008).